

BE

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-130753

(43) 公開日 平成11年(1999) 5月18日

(51) Int.Cl.⁶

識別記号

F I

C 0 7 D 231/12

C 0 7 D 231/12

B

233/60

1 0 3

233/60

1 0 3

249/08

5 1 4

249/08

5 1 4

277/24

277/24

401/04

2 3 1

401/04

2 3 1

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 29 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願平9-300384

(22) 出願日

平成9年(1997)10月31日

(71) 出願人 000207827

大鵬薬品工業株式会社

東京都千代田区神田錦町1-27

(72) 発明者 北出 誠

東京都あきる野市小川東1-19-13

(72) 発明者 大野 友晴

埼玉県飯能市青木103-8

(72) 発明者 寺田 忠史

埼玉県日高市武蔵台7-5-18

(72) 発明者 浅尾 哲次

埼玉県所沢市山口5063-1、48-2-504

(74) 代理人 弁理士 三枝 英二 (外10名)

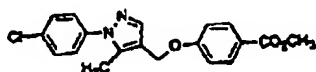
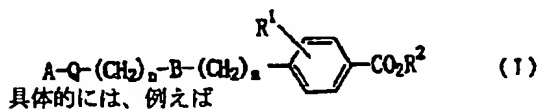
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 フェニルカルボン酸誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 脂肪酸生成とコレステロール生成を同時に阻害する作用を有することにより、血中のトリグリセライド及びコレステロールを同時に低下させることができ、しかも安全性が高い医薬として有用な文献等に未掲載の新規な化合物を提供する。

【解決手段】 一般式 (1)

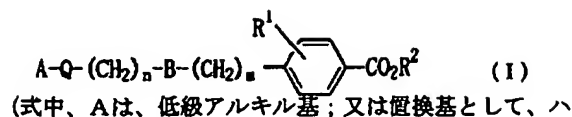


で表されるフェニルカルボン酸誘導体又はその塩。

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式(1)

【化1】



(式中、R³及びR⁴は、同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、窒素原子上の水素原子が低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基又はピロール基を示し、R⁵及びR⁶は、それぞれ水素原子又は低級アルキル基を示す。)を示し、Bは、酸素原子又はNR⁷(式中、R⁷は水素原子又は低級アルキル基を示す。)を示し、R¹は、水素原子、ハロゲン原子又は低級アルコキシ基を示し、

(式中、R³及びR⁴は、同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を示し、R⁵及びR⁶は、それぞれ低級アルキル基を示す。)であり、Bが酸素原子であり、R¹が水素原子であり、R²が水素原子又は低級アルキル基であり、nが1であり、mが0である請求項1記載のフェニルカルボン酸誘導体又はその塩。

【請求項3】Aがフェニル基又はハロゲン原子で置換されたフェニル基であり、Qが、

【化4】

(式中、R³はメチル基を示し、R⁴は水素原子を示し、R⁵はメチル基を示す。)である請求項2記載のフェニルカルボン酸誘導体又はその塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、新規なフェニルカルボン酸誘導体又はその薬学的に許容される塩に関する。該フェニルカルボン酸誘導体又はその塩は、脂肪酸合成とコレステロール合成を同時に阻害する作用を有し、抗高脂血症剤等として有用である。

【0002】

【従来の技術】血清脂質であるトリグリセリド(以

ロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基及び窒素原子上の水素原子が低級アルキル基で置換されたアミノ基から選ばれた基を有することのある、置換されていてもよいフェニル基若しくは置換されていてもよいピリジル基を示し、Qは、

【化2】

R²は、水素原子又は低級アルキル基を示し、nは、1又は2を示し、mは、0又は1を示す。)で表されるフェニルカルボン酸誘導体又はその塩。

【請求項2】Aが、置換基として、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基及び窒素原子上の水素原子が低級アルキル基で置換されたアミノ基から選ばれた基を有することのある、置換されていてもよいフェニル基であり、Qが、

【化3】

下、TGと略す。)又は低比重リポ蛋白-コレステロールを低下させることにより、冠動脈疾患の発症を低減できることが最近明らかにされてきた。例えば、TGの低下剤であるクロフィブラートをを用いたユナイテッド エアライン トライアル (United Airline Trial) (Kraus, L. R. 及びKidera, G. J.: Journal of the American Medical Association, 219, 845, 1972) では、心筋梗塞を有意に減少できることが証明された。又、コレステロールを低下させる3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoAリダクターゼ阻害剤であるブラバスタチンを用いたウェスト オブ スコットランドコ罗纳リー プレベンション スタディ (West of Scotland Coronary Prevention Study) (Shepherd, J. 等: New England Journal of Medicine, 333, 1301, 1995) では、冠動脈疾患を減少させ死亡率を低下させることが証明された。

【0003】従って、TGとコレステロールを同時に強力に低下できれば、冠動脈疾患を減少させ死亡率を低下できることが期待される。

【0004】従来より、脂肪酸合成を阻害してTGを低下させ、また同時にコレステロール合成を阻害する化合物については、例えば特開平2-56452号公報、特開平3-275666号公報、特開平4-111773号公報、特開平4-242887号公報、特開平4-243228号公報、特開平5-519129号公報、特開平5-507962号公報、特開平5-140

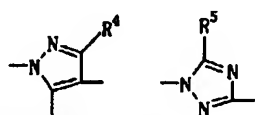
ル、3-(N-エチル)アミノフェニル、2-(N-エチル)アミノフェニル、4-(N, N-ジエチル)アミノフェニル、3-(N, N-ジエチル)アミノフェニル、2-(N, N-ジエチル)アミノフェニル、4-(N-(n-プロピル))アミノフェニル、3-(N-(n-プロピル))アミノフェニル、2-(N-(n-プロピル))アミノフェニル、4-(N, N-ジ(n-プロピル))アミノフェニル、3-(N, N-ジ(n-プロピル))アミノフェニル、2-(N, N-ジ(n-プロピル))アミノフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2-エトキシフェニル、3-エトキシフェニル、4-エトキシフェニル、2-(n-プロポキシ)フェニル、3-(n-プロポキシ)フェニル、4-(n-プロポキシ)フェ

ニル、2-イソプロポキシフェニル、3-イソプロポキシフェニル、4-イソプロポキシフェニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、4-クロロ-2-ピリジル、4-フロロ-2-ピリジル、4-ブロモ-2-ピリジル等を例示できる。

【0017】一般式(1)で表される本発明フェニルカルボン酸誘導体の内で、好ましい化合物は、Aが、置換基として、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基及び窒素原子上の水素原子が低級アルキル基で置換されたアミノ基から選ばれた基を有することのある、置換されていてもよいフェニル基であり、Qが、

【0018】

【化7】

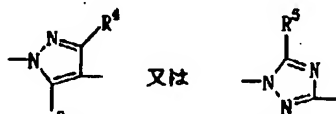


【0019】(式中、R³及びR⁴は、同一又は異なつて、水素原子又は低級アルキル基を示し、R⁵及びR⁶は、それぞれ低級アルキル基を示す。)であり、Bが酸素原子であり、R¹が水素原子であり、R²が水素原子又は低級アルキル基であり、nが1であり、mが0である化合物である。

【0020】また、より好ましいフェニルカルボン酸誘導体(1)は、上記した好ましい化合物において、Aがフェニル基又はハロゲン原子で置換されたフェニル基であり、Qが、

【0021】

【化8】

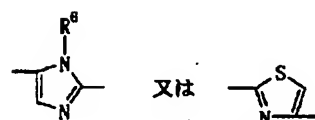


【0022】(式中、R³はメチル基を示し、R⁴は水素原子を示し、R⁵はメチル基を示す。)である化合物である。

【0023】特に好ましいフェニルカルボン酸誘導体(1)は、より好ましい化合物として示した上記化合物において、Aがフェニル基又は4-クロロフェニル基であり、R²が水素原子、メチル基又はエチル基である化合物である。

【0024】特に好ましいフェニルカルボン酸誘導体(1)の具体例としては、例えば下記の化合物を挙げることができる。

【0025】・1-フェニル-5-メチル-4-(4'



-メトキシカルボニルフェノキシ)メチルピラゾール・1-(4-クロロフェニル)-5-メチル-4-(4'-エトキシカルボニルフェノキシ)メチルピラゾール

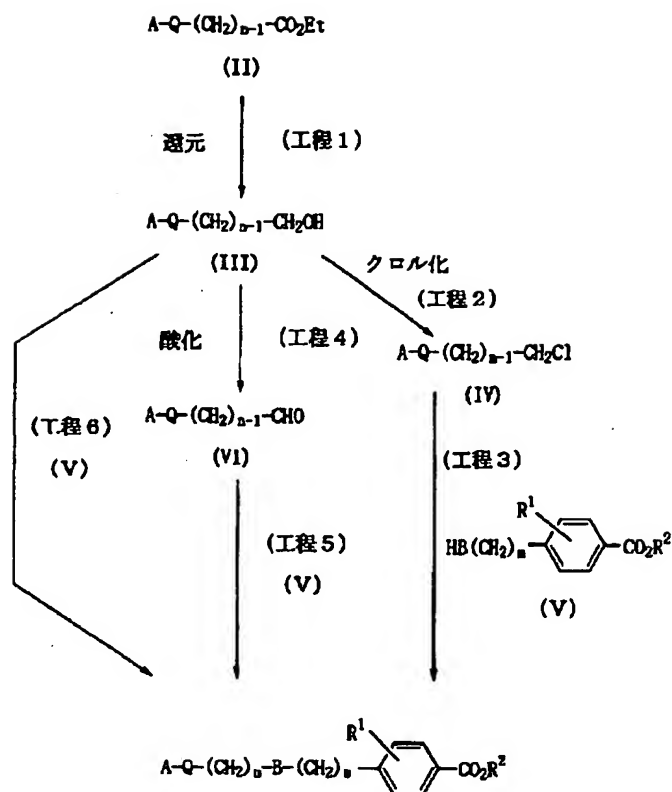
・1-(4-クロロフェニル)-5-メチル-4-(4'-カルボキシフェノキシ)メチルピラゾール・1-(4-クロロフェニル)-5-メチル-3-(4'-メトキシカルボニルフェノキシ)メチル-1,2,4-トリアゾール

上記一般式(1)で表されるフェニルカルボン酸誘導体の塩としては、特に限定されないが、薬学的に許容される酸及び/又は塩基性化合物を作用させた酸付加塩及び/又は塩基塩が挙げられる。この酸付加塩としては、例えば塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸との塩；シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等の有機酸との塩等を例示できる。塩基塩としては、例えばナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等のアルカリ金属、アルカリ土類金属等との塩；アンモニア、メチルアミン、ジメチルアミン、ピペリジン、シクロヘキシルアミン、トリエチルアミン等のアミン類との塩等を例示できる。

【0026】本発明のフェニルカルボン酸誘導体(1)は、例えば下記の反応工程式に示した合成ルートにより製造することができる。

【0027】

【化9】

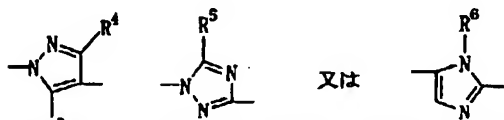


【0028】(式中A、Q、B、R¹、R²、n及びmは⁽¹⁾前記に同じ。)

一般式(I)のフェニルカルボン酸誘導体の内で、Qが、

【0029】

【化10】



【0030】の化合物は、例えば、上記反応工程式の中で、公知の原料(II)を用いて、(工程1)→(工程2)→(工程3)→一般式(I)のルート、(工程1)→(工程4)→(工程5)→一般式(I)のルート、又は(工程1)→(工程6)→一般式(I)のルートにより合成できる。

【0031】又、一般式(I)のフェニルカルボン酸誘導体の内で、Qが、

【0032】

【化11】

【0033】の化合物は、例えば、上記反応工程式の中で、公知の原料(IV)を用いて、(工程3)→一般式(I)のルートを探るか、又は公知の化合物(III)を用いて、(工程6)→一般式(I)のルートを探ることにより合成できる。



【0034】上記反応工程式における各工程は、より詳細には、以下の如くして実施される。

【0035】(工程1)上記一般式(II)で表される公知化合物を還元することにより、一般式(III)で表される化合物を製造することができる。本反応で使用する還元剤としては、特に限定されないが、水素化アルミニウムリチウム(LiAlH₄)、水素化ホウ素ナトリウム(NaBH₄)、水素化ホウ素リチウム(LiBH₄)、ジヒドロビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム(NaAlH₂(OCH₂CH₂OC₆H₅)₂)、水素化ホウ素ナトリウムとルイス酸の系、水素化アルミニウムリチウムとルイス酸の系等を例示できる。このルイス酸については、特に限定されないが、塩化アルミニウム、塩化亜鉛、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテレート(BF₃·Et₂O)等を例示できる。本反応は、通常、適当な溶媒中で行なわれる。用いる溶媒としては、反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジグリム等のエーテル類等を例示できる。還元剤は、一般式(II)の化合物1モルに対して0.5~3モル当量程度使用することが適当である。反応温度は0℃~溶媒の沸点程度であり、好ましくは10℃~50℃程度である。反応時間は0.1~6時間程度であり、好ましくは0.5~2時間程度である。

【0036】本反応により得られる一般式(III)の化合物は、単離し又は単離せずに、工程2、工程4及び工

程6に用いることができる。

【0037】(工程2)上記一般式(III)で表される化合物を、無溶媒若しくは適当な溶媒中でクロル化剤と反応させることにより、一般式(IV)で表される化合物を製造することができる。溶媒としては、反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒等を用いることができる。本反応で使用されるクロル化剤としては、特に限定されるわけではないが、塩素ガス、チオニルクロライド、スルフリルクロライド、三塩化リン、五塩化リン、オキシン塩化リン等を例示できる。クロル化剤は、一般式(III)の化合物1モルに対して1～10モル当量程度、好ましくは1～1.5モル当量程度使用するのがよい。反応温度は-10℃～溶媒の沸点程度とすればよく、好ましくは0～50℃程度とする。反応時間は0.1～6時間程度であり、好ましくは0.5～2時間程度である。

【0038】本反応により得られる一般式(IV)の化合物は、単離し又は単離せずに、工程3に用いることができる。

【0039】(工程3)上記一般式(IV)で表される化合物と一般式(V)において R^2 が低級アルキルである化合物とを、適当な溶媒中で塩基性化合物と反応させることにより、一般式(I)において R^2 が低級アルキルである化合物を製造することができる。溶媒としては、反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等を用いることができる。塩基性化合物としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン等の第3級アミン類等の有機塩基性化合物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属等の無機塩基性化合物等を例示できる。一般式(V)で表される化合物は、一般式(IV)の化合物1モルに対して、0.9～2モル当量程度、好ましくは1～1.2モル当量程度使用するのがよい。塩基性化合物は、一般式(IV)の化合物1モルに対して、1～10モル当量程度、好ましくは1～2モル当量程度使用するのがよい。反応温度は0℃～溶媒の沸点程度であり、好ましくは0～50℃程度である。反応時間は0.5～48時間程度であり、好

ましくは1～12時間程度である。

【0040】(工程4)上記一般式(III)で表される化合物を、適当な溶媒中で酸化剤と反応させることにより、一般式(VI)で表される化合物を製造することができる。ここで用いる溶媒としては、反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のアルキルケトン類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等を例示できる。酸化剤としては、特に限定されず各種酸化剤を使用できる。クロム酸を用いた酸化剤としては、例えば、クロム酸、ピリジニウムクロクロメート、ピリジニウムジクロメート等を例示できる。親電子剤とジメチルスルホキシドを用いた酸化剤では、例えば、親電子剤として、無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸、五酸化リン、三酸化イオウ-ピリジン錯体、オキサリルクロライド等を使用することができる。マンガンを用いた酸化剤としては、二酸化マンガンを例示できる。又、次亜塩素酸やジメチルスルフィド-N-クロルサクシンイミド等の酸化剤も使用できる。酸化剤は、一般式(III)の化合物1モルに対して1～50モル当量程度、好ましくは1～2モル当量程度使用するのがよい。反応温度は-78～30℃程度である。反応時間は0.1～48時間程度であり、好ましくは0.5～12時間程度である。本反応により得られる一般式(VI)の化合物は、単離し又は単離せずに、工程5に用いることができる。

【0041】(工程5)上記一般式(VI)で表される化合物と一般式(V)において R^2 が低級アルキルである化合物とを、適当な溶媒中で還元剤と反応させることにより、一般式(I)において R^2 が低級アルキルである化合物を製造することができる。ここで用いる溶媒としては、反応に関与しないものであれば特に制限はなく、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等のアルコール類、ギ酸、酢酸等の有機酸類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類等を例示でき、これらは一種単独で又は二種以上を混合して使用できる。還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、ピリジンボラン錯体、ピペリジンボラン錯体等を例示できる。一般式(V)の化合物は、一般式(VI)の化合物1モルに対して、0.9～2モル当量程度、好ましくは1～1.2モル当量程度使用するのがよい。還元剤は、一般式(VI)の化合物1モルに対して、1～10モル当量程度、好ましくは1～2モル当量程度使用するのがよい。反応温度は0～50℃程度である。反応時間は0.1～

8時間程度であり、好ましくは0.5～2時間程度である。

【0042】(工程6)上記一般式(III)で表される化合物と一般式(V)において R^2 が低級アルキルである化合物とを、適当な溶媒中で縮合剤と反応させることにより、一般式(I)において R^2 が低級アルキルである化合物を製造することができる。ここで用いる溶媒としては、反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のアルキルケトン類、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等を例示できる。縮合剤としては、トリフェニルホスフィン-ジエチルアゾジカルボキシレート等を例示できる。一般式(V)の化合物は、一般式(III)の化合物1モルに対して、0.9～2モル当量程度、好ましくは1～1.2モル当量程度使用するのがよい。縮合剤は、一般式(III)の化合物1モルに対して、1～10モル当量程度、好ましくは1～2モル当量程度使用するのがよい。反応温度は0℃～50℃程度である。反応時間は1～48時間程度であり、好ましくは1～8時間程度である。

【0043】さらに、一般式(I)において R^2 が水素原子である化合物は、上記した方法で得られた一般式

(I)において R^2 が低級アルキルである化合物を、適当な溶媒中でアルカリ加水分解することにより製造することができる。溶媒としては、水単独又は水と有機溶媒とを混合して使用することが可能である。有機溶媒としては、反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等を例示できる。アルカリ化合物としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物等の無機アルカリ化合物等を例示できる。アルカリ化合物は、一般式(I)において R^2 が低級アルキルである化合物1モルに対して、0.1～10モル当量程度、好ましくは1～2モル当量程度使用するのがよい。反応温度は0℃～溶媒の沸点程度である。反応時間は0.5～48時間程度であり、好ましくは1～12時間程度である。

【0044】上記方法により得られる本発明のフェニル

カルボン酸誘導体(I)は、通常の分離手段、例えばカラムクロマトグラフィー、再結晶等により単離及び精製して用いることができる。

【0045】このようにして得られた本発明のフェニルカルボン酸誘導体(I)又はその塩は、脂肪酸生合成阻害作用及びコレステロール生合成阻害作用を有しており、高脂血症治療剤、動脈硬化予防及び治療剤、抗肥満薬、冠動脈疾患の減少等の医薬品として有用である。

【0046】

【実施例】以下に参考例、実施例及び試験例を示して、本発明を更に詳しく説明する。

【0047】(参考例1)

1-(4-クロロフェニル)-5-メチル-4-エトキシカルボニルピラゾールの合成

アセト酢酸エチル(51.6g、0.39mol)にN、N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(55.7g、0.46mol)を滴下し、100℃にて1時間加熱撹拌した。反応後、冷却し減圧下濃縮して得られた残渣を、減圧下蒸留して、N、N-ジメチルアミノメチレンアセト酢酸エチルエステル63.7g(収率87%：156℃/0.2Torr)を得た。この化合物(12.2g、66.3mmol)を、4-クロロフェニルヒドラジン塩酸塩(11.8g、66.3mmol)、エタノール(100ml)及び酢酸(1.9g)の混合溶液に加え、60℃にて12時間加熱撹拌した。冷却後、濃縮して得られた残渣に、酢酸エチル-水を加えて抽出した。有機層を1N-塩酸、水、1M-炭酸カリウム水、食塩水、水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濾過後、減圧下濃縮して得られた残渣に、n-ヘキサン(500ml)を加え、析出した結晶を濾取して、標記化合物130g(収率74%)を得た。

【0048】(参考例2)

1-(4-クロロフェニル)-4-エトキシカルボニルピラゾールの合成

エトキシカルボニルマロンアルデヒド(7.2g、50mmol)のエタノール(50ml)溶液に、4-クロロフェニルヒドラジン(8.5g、60mmol)のジエチルエーテル溶液(200ml)を、氷冷下、滴下した。室温にて3時間撹拌後、溶媒を留去して得られた残渣に、エタノールを加えて結晶化させた。析出した結晶を濾取して、標記化合物8.3g(収率66%)を得た。

【0049】(参考例3)

1-クロロフェニル-5-ジメチルアミノ-4-エトキシカルボニルピラゾールの合成

エトキシメチレンシアノ酢酸エチルエステル(1.69g、10mmol)のエタノール(50ml)溶液に、4-クロロフェニルヒドラジン(1.7g、12mmol)を加え、12時間還流撹拌した。反応後、溶媒を留去して得られた残渣に、ジエチルエーテルを加えて結晶

化させた。析出した結晶を濾取し、1-クロロフェニル-5-アミノ-4-エトキシカルボニルピラゾール2.2 g (収率82%)を得た。この化合物(1.3 g、5 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(20 ml)に、氷冷下、60%-水素化ナトリウム(0.44 g)を加え攪拌した。30分攪拌後、ヨウ化メチル(1.7 g、12 mmol)を加え、室温にて12時間攪拌した。反応後、酢酸エチル-炭酸水素ナトリウム水を加えて抽出した。有機層を、食塩水、水により洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。濾過後、減圧下濃縮して得られた残渣をエーテルにより再結晶することにより、標記化合物1.4 g (収率95%)を得た。

【0050】(参考例4)

1-クロロフェニル-3-ジメチルアミノ-4-エトキシカルボニルピラゾールの合成

フェニルヒドラジン(10.8 g、0.1 mol)のキシレン(80 ml)溶液に、ベンズアルデヒド(10.6 g、0.1 mol)を加え室温で攪拌した。結晶析出後、エトキシメチレンシアノ酢酸エチルエステル(20.3 g、0.12 mol)を加えて3日間還流攪拌した。一度溶解後、析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルにて洗浄して白色結晶(25 g)を得た。この結晶を濃塩酸(10 ml)とエタノール(60 ml)の混合溶媒に加え、15分間還流攪拌した。反応後、溶媒を留去して得られた残渣に、氷冷下、10%-水酸化カリウム水(200 ml)を加え、クロロホルム抽出した。有機層を、食塩水、水により洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。濾過後、減圧下濃縮して得られた残渣を、エーテルにより再結晶することによって、1-クロロフェニル-3-アミノ-4-エトキシカルボニルピラゾール7.8 g (収率37%)を得た。この化合物(6.2 g、30 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(50 ml)に、氷冷下、60%-水素化ナトリウム(2.6 g)を加え攪拌した。30分攪拌後、ヨウ化メチル(10.2 g、72 mmol)を加え、室温にて12時間攪拌した。反応後、酢酸エチル-炭酸水素ナトリウム水を加え抽出した。有機層を、食塩水、水により洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。濾過後、減圧下濃縮することにより、標記化合物7.0 g (収率90%)を得た。

【0051】(参考例5)

1-(4-クロロフェニル)-5-メチル-4-ヒドロキシメチルピラゾールの合成

水素化アルミニウムリチウム(1 g、26.4 mmol)のテトラヒドロフラン(50 ml)溶液に、室温下、参考例1で得た1-(4-クロロフェニル)-5-メチル-4-エトキシカルボニルピラゾール(10 g、37.8 mmol)のテトラヒドロフラン(50 ml)溶液を滴下した。室温にて30分攪拌後、反応溶液を、氷冷した希塩酸中へ少量ずつ加えた後、酢酸エチルを加

えて抽出した。有機層を食塩水、水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濾過後、減圧下濃縮して得られた残渣に、ジエチルエーテル20 mlを加え、析出した結晶を濾取して、標記化合物6.46 g (収率77%)を得た。

【0052】(参考例6)

1-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシメチル-5-メチル-1,2,4-トリアゾールの合成

水素化アルミニウムリチウム(319 mg、8.4 mmol)のテトラヒドロフラン(15 ml)溶液に、氷冷下、1-(4-クロロフェニル)-3-エトキシカルボニル-5-メチル-1,2,4-トリアゾール(3.19 g、12 mmol)のテトラヒドロフラン(15 ml)溶液を滴下して2時間攪拌後、反応溶液を、氷冷した1N-塩酸中へ少量ずつ加え、その後、酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を食塩水、水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濾過後、減圧下濃縮して得られた残渣に、ジエチルエーテル20 mlを加え、析出した結晶を濾取して、標記化合物1.5 g (収率57%)を得た。

【0053】(実施例1)

1-(4-クロロフェニル)-5-メチル-4-(4'-メトキシカルボニルフェノキシ)メチルピラゾールの(化合物1)の合成

参考例5で得られた1-(4-クロロフェニル)-5-メチル-4-ヒドロキシメチルピラゾール(6 g、27 mmol)のテトラヒドロフラン(25 ml)溶液に、氷冷下、チオニルクロライド(3.2 g、27 mmol)のテトラヒドロフラン(5 ml)溶液を滴下した。室温にて30分攪拌後、反応溶液を、氷冷した飽和炭酸水素ナトリウム水中へ少量ずつ加え、その後、酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を食塩水、水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濾過後、減圧下濃縮して得られた1-(4-クロロフェニル)-5-メチル-4-クロロメチルピラゾールを、精製せずに次反応に使用した。この粗成物のジメチルホルムアミド溶液(10 ml)を、p-ヒドロキシベンゾイックアシッドメチルエステル(4.1 g、27 mmol)と炭酸カリウム(4.47 g、32.3 mmol)のジメチルホルムアミド混合溶液(70 ml)中に加え、25℃にて24時間攪拌した。反応後、酢酸エチルを加えて不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣に、水：メタノール(40 ml、1:1)を加え、加熱攪拌後氷冷して得た結晶を濾取し、減圧下乾燥して標記化合物6.4 g (収率67%)を得た。

【0054】

元素分析 (C₁₁H₁₁N₃O₃Clとして)

	C	H	N
計算値	63.96	4.80	7.85
測定値	64.34	4.66	7.89

融点: 142-143°C
(実施例2)

1-(4-クロロフェニル)-5-メチル-4-(N-メチル-N-4'-エトキシカルボニルフェニル)アミノメチルピラゾール(化合物16)の合成

参考例5で得られた1-(4-クロロフェニル)-5-メチル-4-ヒドロキシメチルピラゾール(10g、44.9mmol)のクロロホルム(300ml)溶液に、活性二酸化マンガン(100g、1.15mol)を加え、室温で攪拌した。反応後、不溶物をセライト濾過し、濾液を濃縮して得られた1-(4-クロロフェニル)-5-メチル-4-ホルミルピラゾールを、精製せずに次反応に使用した。この粗生物のエタノール溶液(30ml)に、酢酸(1ml)及びp-アミノベンゾイックアシッドエチルエステル(7.4g、44.9mmol)を加え、氷冷下、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(2.8g、44.9mmol)を少量づつ加えた。反応後、さらに、97%-ホルマリン水(5ml)を加えた後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(2.8g、44.9mmol)を少量づつ加えた。反応後、減圧下濃縮して得られた残渣に、酢酸エチル-炭酸水素ナトリウム水を加えて抽出した。有機層を、食塩水、水により洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。濾過後、減圧下濃縮して得られた残渣をエタノールにより再結晶することによって、標記化合物11.2g(収率65%)を得た。

[0055]

元素分析 (C₁₁H₁₁N₃O₃Clとして)

	C	H	N
計算値	65.71	5.78	10.95
測定値	65.70	5.76	10.96

融点: 79-80°C
(実施例3)

1-(4-ビリジル)-5-メチル-4-(4'-エトキシカルボニルフェノキシ)メチルピラゾール(化合物7)の合成

参考例5と同様の方法で得られた1-(4-ビリジル)-5-メチル-4-ヒドロキシメチルピラゾール(1.7g、8.99mmol)とp-ヒドロキシベンゾイックアシッドメチルエステル(1.67g、11mmol)のテトラヒドロフラン(50ml)溶液に、トリフェニルフォスフィン(2.35g、8.99mmol)、ジエチルアゾジカルボキシレート(3.9ml、40%トルエン溶液、9mmol)を加え、室温にて14時間攪拌した。反応後、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(クロロホ

ルム:メタノール=1:4)した。対応するフラクションを濃縮して得た残渣を、ジエチルエーテルにて結晶化させることにより、標記化合物1.2g(収率41%)を得た。

[0056]

元素分析 (C₁₈H₁₇N₃O₃として)

	C	H	N
計算値	66.86	5.30	13.00
測定値	66.74	5.19	12.84

(実施例4) 実施例1~3と同様の方法で下記表に示す化合物2~6、8~15及び17~19を合成した。

[0057] (実施例5)

1-(4-クロロフェニル)-5-メチル-3-(4'-エトキシカルボニルフェノキシ)メチル-1,2,4-トリアゾール(化合物29)の合成

参考例6で得られた1-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシメチル-5-メチル-1,2,4-トリアゾール(2.24g、10mmol)とp-ヒドロキシベンゾイックアシッドメチルエステル(1.52g、10mmol)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液に、トリフェニルフォスフィン(3.15g、12mmol)、ジエチルアゾジカルボキシレート(5.22g、40%トルエン溶液、12mmol)を加え、室温にて14時間攪拌した。反応後、減圧下濃縮して得られた残渣に、酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を食塩水、水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濾過後、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)した。対応するフラクションを濃縮して得た残渣を、ジエチルエーテルにて結晶化させることにより、標記化合物2.6g(収率74%)を得た。

[0058]

元素分析 (C₁₈H₁₇N₃O₃Clとして)

	C	H	N
計算値	60.42	4.51	11.74
測定値	60.25	4.50	11.76

融点: 59-60°C
(実施例6)

2-(4-クロロフェニル)-4-(2-(4'-エトキシカルボニルフェノキシ)エチル)チアゾール(化合物32)の合成

2-(4-クロロフェニル)-4-(2-ヒドロキシエチル)チアゾール(1g、4.18mmol)とp-ヒドロキシベンゾイックアシッドメチルエステル(699mg、4.59mmol)のテトラヒドロフラン(50ml)溶液に、トリフェニルフォスフィン(1g、5.02mmol)、ジエチルアゾジカルボキシレート(2.2ml、40%トルエン溶液、5.02mmol)を加え、室温にて14時間攪拌した。反応後、減圧

下濃縮して得られた残渣に、酢酸エチルと水を加えて抽出した。有機層を1N-NaOH水溶液、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。濾過後、減圧下濃縮して得られた残渣をメタノールにより結晶化することによって、標記化合物1.1g(収率70%)を得た。

【0059】

元素分析 ($C_{11}H_{11}NO_2SCl$ として)

	C	H	N
計算値	61.04	4.31	3.75
測定値	60.87	4.28	3.74

融点: 155-156°C

(実施例7)

2-(4-クロロフェニル)-4-(4'-メトキシカルボニルフェノキシ)メチルチアゾール(化合物31)

の合成

p-クロロチオベンズアミド(5g、29.1mmol)と α, α' -ジクロロアセトン(3.7g、29.1mmol)のアセトン(50ml)溶液を室温で3時間撹拌した。析出した結晶を濾取し、アセトンにて洗浄した粗生成物をメタノール(50ml)にて1時間還流撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮して得られた2-(4-クロロフェニル)-4-クロロメチルチアゾールの粗生成物を、精製せずに次反応に使用した。この粗生成物のジメチルホルムアミド溶液(10ml)を、p-ヒドロキシベンゾイックアシッドメチルエステル(3.8g、25mmol)と炭酸カリウム(5.2g、37.7mmol)のジメチルホルムアミド混合溶液(70ml)中に加え、室温にて24時間撹拌した。反応後、減圧下濃縮した残渣に酢酸エチルと水を加えて抽出した。有機層を1N-NaOH水、水、食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。濾過後、減圧下濃縮して得られた残渣をメタノールにより結晶化することによって、標記化合物6.2g(収率61%)を得た。

【0060】

元素分析 ($C_{11}H_{11}NO_2SCl$ として)

	C	H	N
計算値	60.08	3.92	3.89
測定値	60.09	3.74	3.88

融点: 118-120°C

(実施例8) 実施例6~7と同様の方法で下記表に示す化合物33を合成した。

【0061】(実施例9)

1-(4-クロロフェニル)-5-メチル-4-(4'-カルボキシフェノキシ)メチルピラゾール(化合物20)の合成

実施例1の化合物(5.1g、14.9mmol)のメタノール:ジオキサン(200ml、1:1)溶液中に、0.2N-NaOH水溶液(100ml)を加え、70°Cにて5時間加熱撹拌した。反応後、溶媒を留去し、冷希塩酸を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を食塩水、水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濾過後、減圧下濃縮して得られた残渣に、ジエチルエーテル20mlを加え、析出した結晶を濾取乾燥して、標記化合物4.99g(収率97.3%)を得た。

【0062】

元素分析 ($C_{11}H_{11}N_2O_2Cl$ として)

	C	H	N
計算値	63.07	4.41	8.17
測定値	63.07	4.39	8.10

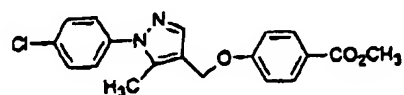
融点: 201-202°C

(実施例10) 実施例9と同様の方法で下記表に示す化合物21~28、30、34及び35を合成した。

【0063】

【表1】

化合物 1



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ

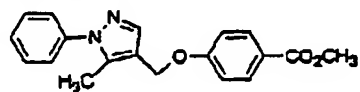
2.36(3H,s), 3.89(3H,s),
5.00(2H,s),
7.01(2H,d,J=9.0Hz,),
7.40(2H,d,J=8.8Hz,),
7.46(2H,d,J=8.8Hz,),
7.71(1H,s,),
8.02(2H,d,J=8.8Hz,)

融点 142 - 143 °C

元素分析 $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3$

	C	H	N
計算値	63.96	4.80	7.85
測定値	64.14	4.66	7.89

化合物 2



$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ

2.34 (3H, s,), 3.82 (3H, s),
5.09 (2H, s),
7.15 (2H, d, J = 9Hz),
7.4-7.6 (5H, m),
7.76 (1H, s),
7.93 (2H, d, J = 9Hz)

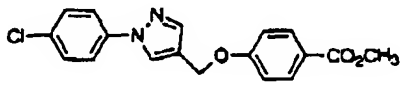
融点 124 - 125 °C

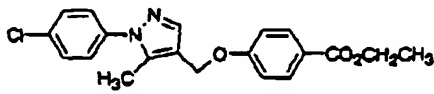
元素分析 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$

	C	H	N
計算値	70.79	5.63	8.69
測定値	70.99	5.51	8.75

【0064】

【表2】

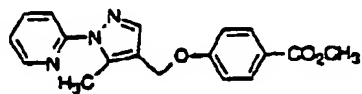
化合物 3				$^1\text{H NMR (DMSO-d}_6\text{)} : \delta$
				3.82 (3H, s)
				5.15 (2H, s)
熔点 152 - 153 °C				7.15 (2H, d, J = 9Hz)
				7.57 (2H, d, J = 9Hz)
元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3$				7.87 (2H, d, J = 9Hz)
	C	H	N	7.89 (1H, s)
計算値	63.07	4.41	8.17	7.93 (2H, d, J = 9Hz)
測定値	63.14	4.20	8.15	8.67 (1H, s)

化合物 4				$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$
				1.39(3H,t,J=7.3Hz),
				2.36(3H,s),
熔点 122 - 124 °C				4.35(2H,q,J=7.3Hz),
				5.00(2H,s),
元素分析 $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3$				7.00(2H,d,J=8.9Hz,),
	C	H	N	7.40(2H,d,J=8.9Hz,),
計算値	64.78	5.16	7.55	7.45(2H,d,J=8.9Hz,),
測定値	65.09	5.11	7.66	7.45(1H,s,),
				8.02(2H,d,J=9.2Hz,)

[0065]

{表 6}

化合物 5



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ

2.70(3H,s),
3.89(3H,s),
5.02(2H,s),
7.02(2H,d,J=8.9Hz,),
7.23(1H,m),
7.72(1H,s),
7.80~7.90(2H,m),
8.01(2H,d,J=9.2Hz),
8.46(1H,m)

融点 125 - 126 °C

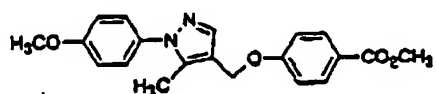
元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$

C H N

計算値 66.86 5.30 13.00

測定値 67.05 5.17 13.05

化合物 6



$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ

2.2(3H, S) ,
3.8(3H, S.),
5.0(2H, S),
7.0(2H, d, J = 8.0Hz)
7.1(2H, d, J = 8.0Hz)
7.4(2H, d, J = 8.0Hz)
7.7(1H, S)
7.9(2H, d, J = 8.0Hz)

融点 129 - 130 °C

元素分析 $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$

C H N

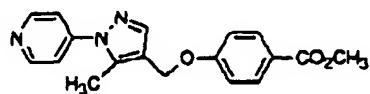
計算値 68.17 5.72 7.95

測定値 68.07 5.70 7.93

【0066】

【表4】

化合物 7



$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$

2.5(3H, S)

3.9(3H, S.)

5.0(2H, S),

7.0(2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$) ,

7.5(2H, d, $J = 6.3\text{Hz}$) ,

7.7(1H, S) ,

8.0(2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$) ,

8.7(2H, d, $J = 6.1\text{Hz}$)

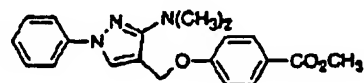
融点 171 - 172°C

元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$

	C	H	N
計算値	66.86	5.30	13.00

	C	H	N
測定値	66.74	5.19	12.84

化合物 8



$^1\text{H NMR (DMSO-}d_6\text{)} : \delta$

2.88 (6H, s), 3.82 (3H, s),

5.08 (2H, s)

7.16 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$)

7.19 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$)

7.44 (2H, dd, $J = 8\text{Hz}, 7.5\text{Hz}$)

7.70 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$)

7.93 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$)

融点 159 - 161 °C

元素分析 $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$

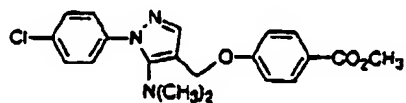
	C	H	N
計算値	68.36	6.02	11.96

	C	H	N
測定値	68.42	6.02	12.08

[0067]

【表5】

化合物 9



$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ

2.66 (6H, s), 3.82 (3H, s)

5.11 (2H, s)

7.15 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$)

7.55 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$)

7.68 (1H, s)

7.70 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$)

7.93 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$)

熔点 $150 - 151^\circ\text{C}$

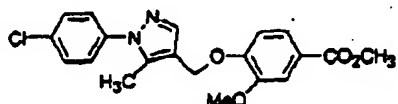
元素分析 $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3$

C H N

計算値 62.26 5.22 10.89

測定値 62.22 5.23 10.91

化合物 10



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ

2.36(3H,s),

3.90(3H,s),

3.91(3H,s),

5.06(2H,s),

熔点 $179 - 180^\circ\text{C}$

元素分析 $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_4 \cdot 1/5 \text{H}_2\text{O}$

C H N

計算値 66.86 5.30 13.00

測定値 66.74 5.19 12.84

7.03(1H,d, $J=8.6\text{Hz}$),

7.39(2H,d, $J=8.9\text{Hz}$),

7.45(2H,d, $J=8.6\text{Hz}$),

7.57(1H,d, $J=2.0\text{Hz}$),

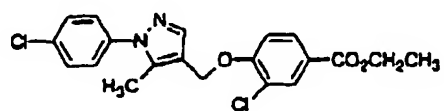
7.68(1H,dd, $J=2.0,8.6\text{Hz}$),

7.71(1H,s)

[0068]

[表6]

化合物 1 1



$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$

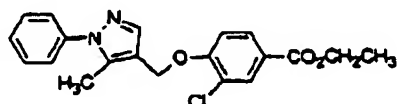
1.39(3H,t,J=7.3Hz),
2.39(3H,s),
4.37(2H,q,J=7.3Hz),
5.10(2H,s),
7.09(1H,d,J=8.6Hz),
7.41(2H,d,J=8.6Hz),
7.46(2H,d,J=8.9Hz),
7.71(1H,s)
7.96(1H,dd,J=2.3,8.6Hz)
8.07(1H,d,J=2.0Hz)

融点 171 - 172 °C

元素分析 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$

	C	H	N
計算値	59.27	4.48	6.91
測定値	59.20	4.46	6.91

化合物 1 2



$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$

1.39(3H, t),
2.39(3H, S)
4.36(2H, q, J = 7.3Hz),
5.12(2H, S),
7.1(2H, d, J = 8.0Hz) ,
7.37-7.52(2H, m) ,
7.71(1H, S)
7.96(1H, dd, J = 2.3, 8.6 Hz) ,
8.07(1H, d, J = 2.0Hz)

融点 144 - 145 °C

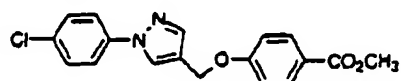
元素分析 $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3$

	C	H	N
計算値	64.78	5.16	7.55
測定値	64.76	5.14	7.57

[0069]

【表7】

化合物 1 3



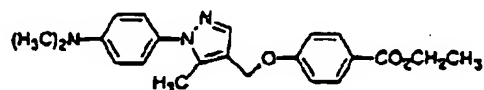
$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ
 3.48 (1H, br.s), 5.06 (2H, s)
 6.95 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$)
 7.56 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$)
 7.83 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$)
 7.87 (1H, s)
 7.87 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$)
 8.67 (1H, s)

融点 243 - 244°C

元素分析 $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_3$

	C	H	N
計算値	62.11	3.99	8.52
測定値	61.98	3.93	8.42

化合物 1 4



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ
 1.38(3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$),
 2.3(3H, s),
 3.0(6H, s),
 4.3(2H, q, $J = 7.0\text{Hz}$),
 4.99(2H, s),
 6.7(2H, d, $J = 9.0\text{Hz}$),
 7.0(2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$)
 7.2(2H, d, $J = 9.0\text{Hz}$),
 7.6(1H, s),
 8.0(2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$)

融点 151 - 152 °C

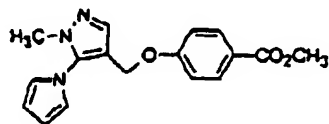
元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 1/4 \text{H}_2\text{O}$

	C	H	N
計算値	69.64	6.64	11.07
測定値	69.42	6.61	11.01

[0070]

[表8]

化合物 1 5



$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ

3.64 (3H, s)

3.80 (3H, s)

4.86 (2H, s)

熔点 136 - 137°C

元素分析 $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$

6.32-6.34 (1H, m)

7.00 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$)

7.03-7.06 (1H, m)

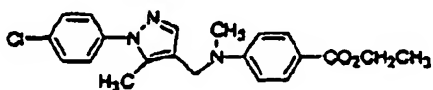
	C	H	N
計算値	65.58	5.50	13.50

7.71 (1H, s)

	C	H	N
測定値	65.46	5.56	13.39

7.87 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$)

化合物 1 6



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ

1.37(3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$),

2.27(3H, s),

3.04(3H, s),

4.33(2H, q, $J = 7.3\text{Hz}$),

4.45(2H, s),

熔点 79 - 80 °C

元素分析 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2$

6.77(2H, d, $J = 9.2\text{Hz}$),

	C	H	N
計算値	65.51	5.78	10.95

7.34(2H, d, $J = 9.2\text{Hz}$),

	C	H	N
測定値	65.70	5.76	10.96

7.44(2H, d, $J = 9.2\text{Hz}$),

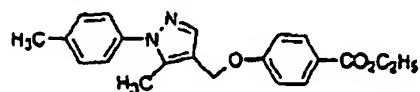
7.45(1H, s),

7.93(2H, d, $J = 9.2\text{Hz}$)

[0071]

【表9】

化合物 1 7



$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$

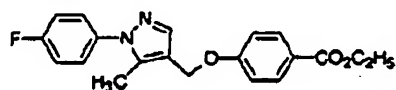
1.39 (3H,t,J=7.3Hz)
 2.34 (3H,s)
 2.42 (3H,s)
 4.35 (2H,q,J=7.3Hz)
 5.01 (2H,s)
 7.02 (2H,d,J=8.9Hz)
 7.27 (2H,d,J=8.6Hz)
 7.31 (2H,d,J=8.6Hz)
 7.68 (1H,s)
 8.01 (2H,d,J=8.9Hz)

融点 115-117℃

元素分析 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 1/5 \text{H}_2\text{O}$

	C	H	N
計算値	71.25	6.38	7.91
測定値	71.28	6.33	7.73

化合物 1 8



$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$

1.39 (3H,t,J=7.3Hz)
 2.34 (3H,s)
 4.36 (2H,q,J=7.3Hz)
 5.00 (2H,s)
 7.02 (2H,d,J=8.9Hz)
 7.18 (2H,dd,J=8.2,8.9Hz)
 7.41 (2H,dd,J=4.6,8.9Hz)
 7.70 (1H,s)
 8.02 (2H,d,J=8.9Hz)

融点 120-122℃

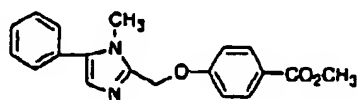
元素分析 $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_3$

	C	H	N
計算値	67.79	5.40	7.90
測定値	67.89	5.44	7.82

[0072]

[表10]

化合物 19



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ

3.7(3H, S), 3.88(3H, S),
5.2(2H, S),

熔点 139 - 140°C

元素分析 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$

7.1(2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$) ,

7.2(1H, S) ,

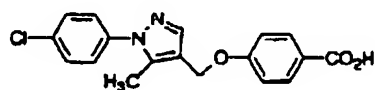
	C	H	N
計算値	70.79	5.63	8.69

7.3(5H, m) ,

8.0(2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$)

	C	H	N
測定値	70.79	5.56	8.65

化合物 20



$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ

2.2(3H, S) ,

5.0(2H, S),

熔点 201 - 202°C

元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3$

7.1(2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$) ,

7.5(4H, S) ,

	C	H	N
計算値	63.07	4.41	8.17

7.7(1H, S) ,

7.9(2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$) ,

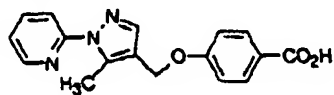
	C	H	N
測定値	63.07	4.39	8.10

12.6(1H, b)

【0073】

【表11】

化合物 2 1



$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ

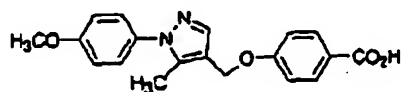
2.71(3H,s),
5.04(2H,s),
7.05(2H,d,J=8.9Hz),
7.24(1H,m),
7.74(1H,s),
7.80~7.90(2H,m),
8.08(2H,d,J=9.2Hz),
8.45(1H,m)

融点 182 - 184°C

元素分析 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$

	C	H	N
計算値	66.01	4.89	13.58
測定値	66.33	4.74	13.66

化合物 2 2



$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ

2.2(3H, S) ,
3.8(3H, S),
5.0(2H, S),
7.0(2H, d, J = 8.0Hz) ,
7.1(2H, d, J = 8.0Hz) ,
7.4(2H, d, J = 8.0Hz) ,
7.7(1H, S) ,
7.9(2H, d, J = 8.0Hz) ,
12.5(1H, b)

融点 187 - 188°C

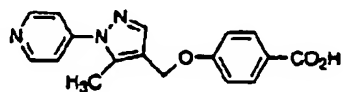
元素分析 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$

	C	H	N
計算値	67.45	5.36	8.28
測定値	67.46	5.28	8.26

[0074]

【表12】

化合物 2 3



熔点 243 - 245°C

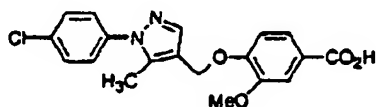
元素分析 $C_{17}H_{15}N_3O_3$

	C	H	N
計算値	66.01	4.89	13.58
測定値	66.28	4.61	13.39

1H NMR (DMSO- d_6) : δ

2.6(3H, s) ,
 5.1(2H, s),
 7.1(2H, d, $J = 8.2$ Hz) ,
 7.9(2H, d, $J = 8.2$ Hz) ,
 8.0(1H, s) ,
 8.0(2H, d, $J = 5.8$ Hz) ,
 8.8(2H, d, $J = 5.8$ Hz)

化合物 2 4



熔点 237 - 238°C

元素分析 $C_{19}H_{17}ClN_2O_4$

	C	H	N
計算値	61.21	4.60	7.51
測定値	61.48	4.61	7.49

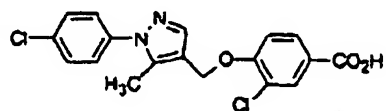
1H NMR (DMSO- d_6) : δ

2.35(3H, s),
 3.79(3H, s),
 5.05(2H, s),
 7.25(1H, d, $J = 8.2$ Hz),
 7.46(1H, d, $J = 2.0$ Hz),
 7.60(5H, m),
 7.77(1H, s),
 12.69(1H, brs)

【0075】

【表13】

化合物 25



$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ

融点 $210 - 211^\circ\text{C}$

2.38(3H,s),
4.50(2H,s),

元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$

7.00(2H,d,J=9.2Hz),

7.60(4H,m),

C H N

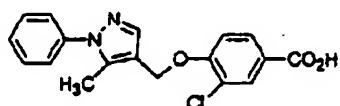
7.80(1H,s),

計算値 57.31 3.74 7.43

7.91~7.93(2H,m,J=9.2Hz)

測定値 57.20 3.71 7.33

化合物 26



$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ

融点 $189 - 191^\circ\text{C}$

2.37(3H, S) ,

5.21(2H, S),

元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3 \cdot 1/4 \text{H}_2\text{O}$

7.46(2H, m) ,

7.54(4H, m) ,

C H N

7.78(1H, S) ,

計算値 62.25 4.50 8.07

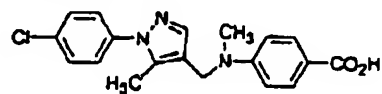
7.92(2H, m)

測定値 62.47 4.38 7.98

【0076】

【表14】

化合物 2 7



$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ

融点 213 - 215°C

2.33(3H,s),
3.02(3H,s),
4.50(2H,s),

元素分析 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2$

7.00(2H,d,J=8.9Hz),

C H N

7.47(1H,s),

計算値 64.14 5.10 11.81

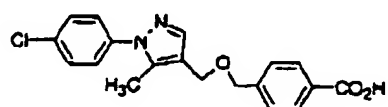
7.54(2H,d,J=8.9Hz),

測定値 64.06 5.15 11.76

7.57(2H,d,J=8.9Hz),

7.76(2H,d,J=9.2Hz)

化合物 2 8



$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ

融点 162 - 163°C

2.30(3H,s),
4.46(2H,s),
4.59(2H,s),

元素分析 $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3$

7.46(2H,d,J=7.9Hz),

C H N

7.58(4H,m),

計算値 63.96 4.80 7.85

7.67(1H,s),

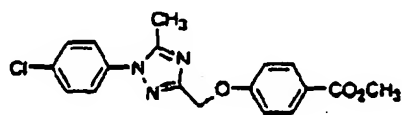
測定値 64.08 4.78 7.65

7.92(2H,d,J=8.2Hz)

【0077】

【表15】

化合物 29



$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ

2.5.1 (3H, s)

3.82 (3H, s)

5.21 (2H, s)

7.18 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$)

7.65 (4H, s)

7.93 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$)

熔点 $139 - 140^\circ\text{C}$

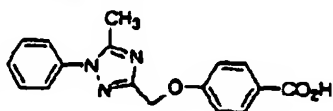
元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3$

C H N

計算値 60.42 4.51 11.74

測定値 60.35 4.50 11.76

化合物 30



$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ

2.49 (3H, s)

5.19 (2H, s)

7.15 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$)

7.65 (4H, s)

7.90 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$)

12.65 (1H, s)

熔点 $212 - 214^\circ\text{C}$

元素分析 $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3$

C H N

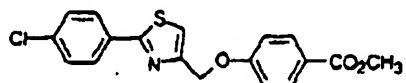
計算値 59.40 4.10 12.22

測定値 59.69 4.14 12.09

[0078]

[表16]

化合物 3 1



$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$

融点 $118 - 120^\circ\text{C}$

3.89(3H,s),
5.30(2H,s),

元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3\text{S}$

7.04(2H,d,J=8.9Hz),

C H N

7.33(1H,s),

計算値 60.08 3.92 3.89

7.43(2H,d,J=8.9Hz),

7.89(2H,d,J=8.9Hz),

測定値 60.09 3.74 3.88

8.01(2H,d,J=8.9Hz)

化合物 3 2



$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$

融点 $155 - 156^\circ\text{C}$

3.32(2H,m),
3.88(3H,s),
4.41(2H,m),

元素分析 $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClNO}_3\text{S}$

6.94(2H,d,J=8.9Hz),

C H N

7.07(1H,s),

計算値 61.04 4.31 3.75

7.41(2H,d,J=8.6Hz),

7.86(2H,d,J=8.6Hz),

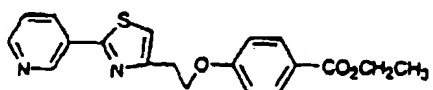
測定値 60.87 4.28 3.74

7.97(2H,d,J=8.6Hz)

【0079】

【表17】

化合物 3 3



融点 100 - 101°C

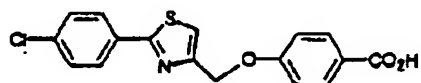
元素分析 $C_{19}H_{18}N_2O_3S$

	C	H	N
計算値	64.39	5.12	7.90
測定値	64.48	5.09	7.90

1H -NMR($CDCl_3$): δ

1.38(3H,t,J=7.3Hz),
3.34(2H,m),
4.35(2H,q,J=7.3Hz),
4.43(2H,m),
6.94(2H,d,J=8.9Hz),
7.14(1H,s),
7.38(1H,dd,J=4.9,7.9Hz),
7.99(2H,d,J=8.9Hz),
8.22(1H,dt,J=2.0,7.9Hz),
8.65(1H,dd,J=2.0,7.9Hz),
9.15(1H,d,J=1.7Hz)

化合物 3 4



融点 237 - 238°C

元素分析 $C_{17}H_{12}ClNO_3S$

	C	H	N
計算値	59.05	3.50	4.05
測定値	58.92	3.26	4.05

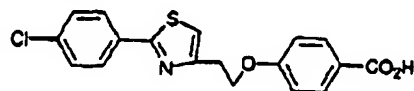
1H NMR ($DMSO-d_6$): δ

5.31(2H,s),
7.17(2H,d,J=8.9Hz),
7.58(2H,d,J=8.6Hz),
7.88(2H,d,J=8.9Hz),
7.93(1H,s),
7.97(2H,d,J=8.6Hz)

[0080]

[表18]

化合物 35



融点 234.5 - 235.5°C

元素分析 $C_{18}H_{14}ClNO_3S$

	C	H	N
計算値	60.08	3.92	3.89
測定値	59.75	3.88	3.84

1H NMR (DMSO- d_6): δ

3.25(2H,m),
4.43(2H,m),
7.05(2H,d,J=8.9Hz),
7.55(1H,s),
7.57(2H,d,J=8.2Hz),
7.87(2H,d,J=8.6Hz),
7.94(2H,d,J=8.2Hz),
12.6(1H,brs)

【0081】試験例

ラット肝切片を用いたステロール及び脂肪酸生成系に対する効果と、ラットを用いたトリグリセリド及びコレステロール低下作用について、以下に示す方法により検討した。

【0082】試験例1

ラット肝切片を用いたステロール及び脂肪酸生成系に対する効果 (in vitro試験)
下記文献を参考として、以下の操作に従って試験を実施した。

【0083】Endo, A., Tsujita, Y., Kuroda, M. 及び Tanazawa, K., Eur. J. Biochem., 77, 31-36(1977)。

【0084】即ち、雄性 S. D. ラット (体重約 200 g) 断頭致死後速やかに肝臓を摘出し、氷冷したクレブスーリングル (Krebs-Ringer) 重炭酸緩衝液で充分灌流した。[1- ^{14}C] 酢酸 (74 kBq/2

μmol) 及び各種濃度に調製した供試化合物を含むクレブスーリングル重炭酸緩衝液 1 ml 中に肝切片 100 mg を加え、95% O_2 -5% CO_2 の混合ガス中で、37°C で 2 時間反応を行なった。冷却後、石油エーテル 2 ml を加えてステロール画分を振盪抽出し、濃縮後 1% ジギトニン溶液 1 ml を加えた。静置後遠心分離操作により沈渣として得られたステロール画分を有機溶媒で数回洗浄し、酢酸 1 ml に溶解した後、放射活性を求めた。供試化合物を除いた対照群の放射活性に対して 50% 阻害する供試化合物の濃度 (IC_{50}) を求めた。

【0085】同様の方法により、上記操作の石油エーテル下層から塩酸処理により得られた脂肪酸画分の放射活性を求めた。

【0086】得られた結果を下記表に示す。

【0087】

【表 19】

脂肪酸、ステロール阻害活性 (ラット肝スライス)		
化合物 番号	In vitro ($IC_{50}, \mu\text{M}$)	
	ステロール	脂肪酸
2	14.44	5.34
4	6.36	7.49
20	17.2	7.13
29	28.84	11.71

【0088】試験例2 ラットを用いたトリグリセリド及びコレステロール低下作用 (in vivo試験)
正常食飼育の雄性 S. D. ラット (5週齢、8匹) に、薬剤 30 mg/5 ml 0.5% ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液/kg の投与液を、7日間連続胃内強制経口投与を行った。一方、コントロール群 (雄性 S. D. ラット、5週齢、8匹) に対しては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液のみを同様に投与した。最終投与 16 時間後、エーテル麻酔下で腹部大静脈

より採血し、血清脂質項目 (トータルコレステロール (TC)、高比重リポ蛋白コレステロール (HDL-C)、リン脂質 (PL)、トリグリセリド (TG)) を測定した。

【0089】又、超低比重リポ蛋白コレステロール ((V) LDL-C)、動脈硬化指数 (AI) 及び変化率は次式により算出した。

【0090】 $(V) LDL-C = TC - HDL-C$
 $AI = (V) LDL-C / HDL-C$

変化率(%) = {(薬剤投与群の実測値 / コントロール群の実測値) - 1} × 100
得られた結果を下記表に示す。

【0091】

【表20】

化合物 番号		TC	(V)LDL-C	HDL-C	AI	TG	PL
2	実測値(mg/dl)	69.0	19.7	49.3	0.4	78.6	121.4
	変化率(%)	-7.0	**32.8	9.8	**38.6	**48.5	**14.7
4	実測値(mg/dl)	69.4	22.6	46.8	0.49	70.6	119.8
	変化率(%)	-8.5	**22.9	2.8	*24.6	**49.3	**15.9
20	実測値(mg/dl)	58.9	17.9	41	0.45	61.4	105.8
	変化率(%)	**20.8	**38.5	-8.1	**30.8	**55.9	**26.1
Control	実測値(mg/dl)	74.2	29.1	45.1	0.65	199.2	142.4

【0092】

*: p < 0.05 **: p < 0.01 (Dunn-Sidak test)

【発明の効果】本発明のフェニルカルボン酸誘導体

(I) 又はその塩は、上記したin vitro試験結果に示したように、脂肪酸合成阻害作用及びコレステロール合成阻害作用を有し、また上記したin vivo試験結果に示したように、血中のトリグリセリド(TG)と超低比重リポ蛋白コレステロール((V)LDL-C、悪玉

コレステロール)を同時に低下させ、一方、高比重リポ蛋白コレステロール(HDL-C、善玉コレステロール)は低下させることがなく、動脈硬化指数を低下させることができる。このため、本発明のフェニルカルボン酸誘導体(I) 又はその塩は、高脂血症治療剤、動脈硬化予防及び治療剤、抗肥満薬、冠動脈疾患の減少等の医薬品として有用である。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁶

識別記号

F1

C07D 403/04

207

C07D 403/04

207

417/04

213

417/04

213

// A61K 31/41

A61K 31/41

31/415

ADN

31/415

ADN

31/425

31/425

31/44

AED

31/44

AED

(72)発明者 山本 明良

徳島県徳島市不動本町1丁目35-1

(72)発明者 三宅 秀和

徳島県板野郡松茂町中喜来字牛飼野東の越

(72)発明者 山田 晴雄

徳島県徳島市住吉6丁目6番33-503

5-4